

Universitätsspital Zürich
Klinik für Neonatologie
Direktor: Prof. Dr. med. H.U. Bucher

Arbeit unter Leitung von Herr Dr. med. G. Konetzny

Eisensupplementation bei Frühgeborenen: Vergleich der Transferrinsättigungen bei unterschiedlicher Dosierung

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Zürich

vorgelegt von
Sophie Nadine Charlotte Lustenberger Blow
von Sursee LU

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. med. H. Bucher
Zürich 2014

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung	2
1.1 Hintergrund	2
1.2 Methoden	2
1.3 Resultate	2
2. Einleitung	3
3. PatientInnen und Methode	6
3.1 PatientInnen	6
3.2 Methode	6
4. Resultate	8
4.1 Vor Beginn der Eisentherapie	8
4.1.1 Studienpopulation	8
4.1.2 Hämatologische Parameter	8
4.1.3 Verteilung der Risikofaktoren und deren Auswirkungen	9
4.1.4 Verlauf	11
4.2 Unter Eisentherapie	12
4.2.1 Transferrinsättigung	12
4.2.2 Serumferritin	13
4.2.3 Blutwerte	14
4.2.3.1 Hämatokrit und Hämoglobin	14
4.2.3.2 Retikulozyten	16
5. Diskussion	18
5.1 Auswirkung der Risikofaktoren	18
5.2 Primärer Endpunkt	19
5.3 Serumferritin	21
5.4 Retikulozyten	21
5.5 Blutwerte	21
5.6 Schlussfolgerung	22
6. Abkürzungen	24
7. Literaturverzeichnis	25
8. Verdankungen	27
9. Curriculum Vitae	28

1. Zusammenfassung

1.1 Hintergrund

Für eine Eisenmangelanämie oder einen funktionellen Eisenmangel sind Frühgeborene besonders anfällig, da der grösste Teil ihres Eisenspeichers erst im letzten Trimenon angelegt wird. Beides, die Anämie als auch der funktionelle Eisenmangel haben negative Auswirkungen auf die Entwicklung von Frühgeborenen.

Die orale Eisensupplementation ist eine einfache, billige und effiziente Therapie. Da freies Eisen jedoch toxisch ist, ist bei der Dosierung Vorsicht geboten. Bezüglich der optimalen Dosierung bestehen immer noch Wissenslücken. In dieser Studie werden Frühgeborene mit unterschiedlichen Mengen eines Eisenpräparates supplementiert und deren Auswirkungen auf die Blutparameter erfasst.

1.2 Methoden

Es wurden 69 Frühgeborene $\leq 34^{0/7}$ Schwangerschaftswochen rekrutiert. Sie wurden randomisiert in zwei Gruppen eingeteilt. Ab dem 14. Lebenstag erhielten alle Kinder den Eisen(III)-hydroxid Polymaltose-Komplex Maltofer®. Kinder der Gruppe 1 (G1) erhielten 2.5mg pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag und Kinder der Gruppe 2 (G2) das doppelte, nämlich 5mg/kg pro Tag.

Am 1., 14. und 28. Lebenstag (Lt), sowie am Tag des Austritts (frühestens dem 35.Lt) wurden verschiedene Blutwerte gemessen: Hämatokrit, Hämoglobin, Retikulozyten wie auch das Serumferritin und die Transferrinsättigung.

1.3 Resultate

Vor Beginn der Eisentherapie gab es keine signifikanten Unterschiede der Blutwerte zwischen den beiden Gruppen. Am 28. Lt lag bei der höher supplementierten Gruppe 2 die Transferrinsättigung und das Serumferritin statistisch signifikant höher. Daraus lässt sich schliessen, dass eine tägliche Dosierung mit 5mg/kg zu einem besseren Eisenhaushalt führt als eine mit 2.5mg/kg.

2. Einleitung

In den dreissiger Jahren des letzten Jahrhunderts erkannte man die hohe Prävalenz von Eisenmangelanämien bei Kindern. Die ersten Hinweise auf eine Assoziation zwischen Blutarmut und verminderter kognitiver und motorischer Entwicklung fand man Ende der siebziger Jahre. Mitte 1980 kam es dann durch Aufklärungsarbeit, vermehrte Popularität des Stillens und Anreicherung der Milchnahrung und Cerealien mit Eisen zu einem starken Rückgang von anämien Kleinkindern.⁽¹⁾ Wenig später realisierte man, dass es von Vorteil ist, bereits einen funktionellen Eisenmangel zu therapieren. Denn schon die Verarmung des Organismus an Eisen kann sich, besonders im Wachstum, nachteilig auswirken. Dies erklärt sich dadurch, dass es eine Hierarchie bei der Eisenverteilung im Körper zu geben scheint. Als erstes entleeren sich die Eisenspeicher in Herz- und Skelettmuskel, danach im Gehirn und erst zuletzt sinkt der Hämoglobingehalt der Erythrozyten.⁽²⁾ So erstaunt es nicht, dass in verschiedenen Studien bereits bei einem funktionellen Eisenmangel Wachstumsretardierung und eine gestörte Entwicklung von u.a. Herz, Schilddrüse, Skelettmuskel, Gehirn und Gastrointestinaltrakt beschrieben werden.⁽³⁾

Heute werden, um eben dies zu verhindern, Frühgeborene (FG) mit einem Gestationsalter $<32\text{-}34^{0/7}$ Schwangerschaftswochen (SSW) standardmässig mit Eisen supplementiert. Im Vergleich zu Termingeborenen haben sie ein noch höheres Risiko für einen funktionellen Eisenmangel. Sie werden einerseits mit einem viel kleineren Eisenspeicher geboren (60% des Speichereisens wird erst im letzten Trimenon angelegt).⁽⁴⁾ Und andernseits erleiden sie meistens hohe iatrogene Blutverluste, weil sie wegen ihrer Frühgeburtlichkeit längere Zeit überwacht werden müssen. Schlussendlich wachsen FG besonders schnell, was ebenfalls zu einem gesteigerten Eisenbedarf führt, zumal mit dem Wachstum die gesamte rote Zellmasse expandiert und schnell wachsende und sich differenzierende Zellen besonders viel Eisen benötigen.⁽⁵⁾

Die orale Eisensupplementation ist eine einfache, billige und effiziente Therapie des Eisenmangels. Freies Eisen ist jedoch toxisch und kann zur Produktion von Sauerstoffradikalen führen, wovon man sich, gerade bei der unreifen antioxidativen Abwehr von Frühgeborenen, fürchtet.^(5,6,7) Deshalb ist bei der Dosierung Vorsicht geboten und die Erforschung der optimalen Therapiedosis ist immer noch in vollem Gange. Die vorliegende prospektive klinische Studie zielte darauf ab, mehr über das Dosis-Wirkungsverhältnis herauszufinden und mögliche Unterschiede in den hämatologischen und laborchemischen Parametern bei verschiedenen hoher Eisendosierung aufzuzeigen. Alle Frühgeborenen erhielten ab dem 14.Lebenstag (Lt) den Eisen(III)-hydroxid Polymaltose-Komplex Maltofer®. Durch Randomisierung bildeten wir zwei Gruppen; Gruppe 1 (G1) erhielt 2.5mg pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag. Gruppe 2 (G2) das doppelte, nämlich 5mg/kg pro Tag. Dies führte zu einem prozentualen Unterschied der Dosierung von 50%, quantitativ handelte es sich um einen maximalen Unterschied von 12.5mg (2.5mg bis 15mg) pro Kilogramm Körpergewicht und Tag.

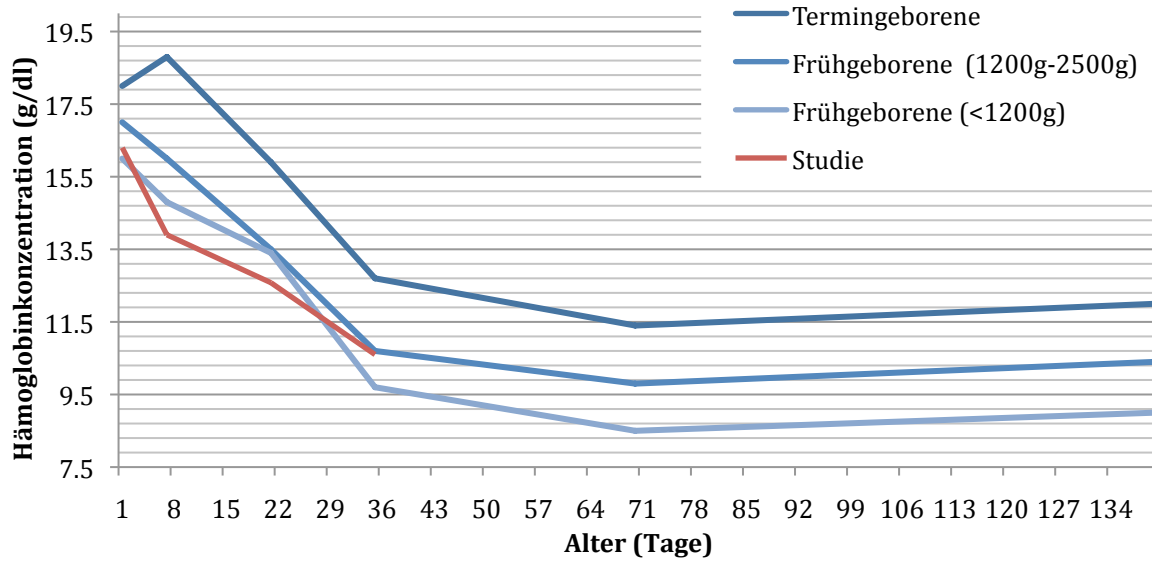
Die korrekte Beurteilung des Eisenstatus stellt eine Herausforderung dar, da richtige

Schlüsse nur aus der Kombination von Blutwerten und biochemischen Markern gezogen werden können. Die verschiedenen Laborparameter zur Beurteilung des Eisenstatus beschreiben jeweils einen anderen biochemischen Ablauf oder Zustand, daher variiert auch ihre diagnostische Wertigkeit je nach Stadium des Eisenmangels. Ein Eisenmangel wird in folgende drei Stadien eingeteilt:

1. Latenter Mangel: Der Eisenbedarf übersteigt die Aufnahme, dadurch wird Speichereisen abgebaut. Wichtigster Indikator ist das sinkende Serumferritin.
2. Funktioneller Mangel: Ein Mangel an Funktionseisen. Die entleerten Speicher können den Eisenbedarf des Knochenmarks nicht mehr decken. Der Körper kann die normale Hämoglobinkonzentration nur noch durch Regulationsmechanismen aufrechterhalten.⁽⁸⁾ Das Transferrin steigt an, das Serumeisen ist erniedrigt, womit die Transferrinsättigung sinkt.
3. Manifeste Mangel: Die Eisenmangelanämie ist definiert als "eine Verminderung der Hämoglobinkonzentration, des Hämatokrits oder der Erythrozytenzahl unter der Norm".⁽⁹⁾ In diesem Stadium lässt sich die Diagnose anhand des tiefen Hämoglobins, Hämatokrits und des charakteristischen Blutbilds stellen. Bei Frühgeborenen mit 2-6 Monaten spricht ein tiefes Hämoglobin, ein Serumferritin unter 10-12µg/L und eine Transferrinsättigung unter 10-17% für eine Eisenmangelanämie.⁽⁴⁾

Es gilt zu beachten, dass sich die Blutwerte in der postnatalen Phase physiologischerweise dynamisch verhalten. Nach der Geburt nehmen Hämoglobinkonzentration und Hämatokrit ab. Gleichzeitig fallen die anfangs erhöhten Retikulozytenzahlen auf sehr tiefe Werte, da die Erythropoese in der ersten Lebenswoche stark reduziert wird (Trimenonreduktion). Um die 8. Lebenswoche erreicht dann die Hämoglobin-Konzentration ihren Tiefpunkt und die Erythropoese wird wieder in Gang gesetzt. In der gesamten Kindheit bleibt die Hämoglobinkonzentration geringer als bei Erwachsenen, während die Erythrozytenzahl etwa genauso hoch ist. Bei Frühgeborenen treten all diese Veränderungen früher auf und sind quantitativ ausgeprägter als bei Termingeborenen (Grafik 1).⁽¹⁰⁾

Abfall der Hämoglobinkonzentration in den ersten 20. Lebenswochen



Grafik 1. Abfall der Hämoglobinkonzentration nach der Geburt bei Termin- und Frühgeborenen nach Literatur und in unserer Studie.⁽¹¹⁾

Zur Beurteilung des Eisenhaushaltes haben wir folgende Werte herangezogen: Hämatokrit (Hkt), Hämoglobin (Hb), Retikulozyten (Ret), Serumferritin (sFer) und Transferrinsättigung (TfS).

Primärer Endpunkt unserer Studie war die Transferrinsättigung (TfS) am 28.Lt. Sekundäre Endpunkte waren die TfS bei Austritt, der Ferritin- und Hämoglobinwert, der Hämatokrit sowie die Retikulozytenzahlen am 28.Lt und bei Austritt.

3. PatientInnen und Methode

3.1 PatientInnen

Über einen Zeitraum von 13 Monaten (zwischen November 2010 und Januar 2012), schlossen wir alle Frühgeborenen, welche in der Klinik für Neonatologie des Universitätsspitals Zürich aufgenommen wurden, in die Studie ein. Voraussetzungen waren ein Gestationsalter von $\leq 34^0/7$ SSW, sowie die Aufklärung und schriftliche Einwilligung der Eltern.

Insgesamt rekrutierten wir 69 Kinder, davon waren 32 weiblich (46%) und 37 männlich (54%). Das Gestationsalter betrug durchschnittlich $29^4/7$ SSW.

3.2 Methode

Die PatientInnen wurden per Zufallszahl in die Gruppe 1 (G1), welche täglich einen Tropfen (Trp) Maltofer® pro Kilogramm Körpergewicht erhielt, oder in die Gruppe 2 (G2: 2 Trp/kg Körpergewicht pro Tag) eingeteilt. Maltofer® ist ein Eisen(III)-hydroxid Polymaltose Komplex, ein Tropfen enthält 2.5mg Eisen. Das Körpergewicht wurde jeweils auf ganze Kilogramm gerundet. Indikation für eine Erhöhung der Dosis war eine TfS <30% und ein tiefes Hb.

Wir erfassten verschiedene kindliche Daten: Das Geburtsdatum, Gestationsalter, Gewicht, die Länge, den Kopfumfang, den Mehrlingsstatus, Hinweise auf ein fötofetales Transfusionsyndrom (FFTS) oder auf eine intrauterine Wachstumsretardierung (IUGR). Auch Hinweise auf eine Plazentainsuffizienz in der histologischen Untersuchung und mütterliche Daten wie eine starke Blutung in der Schwangerschaft, Diabetes mellitus, Hypertonie, Nikotinabusus oder Anämie, die zu einem vermindertem Eisenspeicher des Föten führen können, erhoben wir.

Schlussendlich dokumentierten wir auch relevante Faktoren des Verlaufs: Ernährung mit Muttermilch oder adaptierter Milch, Sepsis, Notwendigkeit einer Bluttransfusion und Steigerung der Anzahl Eisentropfen.

Wie mit der Randomisierung sollte auch hiermit sichergestellt werden, dass die den Eisenhaushalt beeinflussenden Faktoren in beiden Gruppen gleich verteilt werden. So konnten mögliche Störfaktoren (confounder) besser überwacht und ausgeschlossen werden.

Am ersten Lebenstag erfassten wir (in wenigen Fällen handelte es sich um den zweiten) den Hämatokrit und den Hämoglobinwert. Diese werden in der Klinik für Neonatologie standardmässig mittels Blutgasanalyse erhoben. In der zweiten Lebenswoche (7-14.Lt) erhoben wir erneut den Hämoglobinwert und Hämatokrit, zusätzlich auch die absoluten und relativen Retikulozytenzahlen, den Ferritinwert und die Transferrinsättigung. Dieses sind alles Routineanalysen, welche durch das Institut für klinische Chemie in Zürich durchgeführt werden.

Bis dahin wurden beide Gruppen genau gleich behandelt. Erwartungsgemäss sollten sich auch die Blutwerte zu diesem Zeitpunkt nicht unterscheiden. Ab dem Alter von zwei Wochen begannen wir mit der täglichen Verabreichung von Maltofer von jeweils 2.5mg/kg bzw. 5mg/kg je nach Gruppenzuteilung.

Um den 28.Lt (25-31.Lt) wurden alle Werte erneut gemessen und zusammengetragen, genauso wie alle Austrittswerte (35-84.Lt).

Der Vergleich der Werte an den verschiedenen Tagen sollte es uns ermöglichen, Unterschiede zwischen den zwei Gruppen festzustellen. So erwarteten wir, dass die Transferrinsättigung und das Ferritin nach Beginn der Behandlung in G2 höher sein würden als in G1.

Die statistischen Berechnungen wurden mit Hilfe von Windows Excel oder des Instituts für Biostatistik der Universitäts Zürich durchgeführt, welches mit dem SPSS-Programm arbeitete. Wir erachteten einen p-Wert <0.05 als signifikant ($\alpha = 0.05$).

Die Studie wurde durch die kantonale Ethikkommission begutachtet (Ref. Nr. KEK-ZH-Nr. 2010-0523) und genehmigt.

4. Resultate

4.1 Vor Beginn der Eisentherapie

4.1.1 Studienpopulation

Durch die zufällige Einteilung erhielten wir zwei Gruppen mit homogenen Charakteristika (Tab.1). Das mittlere Gestationsalter betrug in G1 $29^2/7$ und in G2 $29^5/7$ SSW, der Gewichtsunterschied betrug lediglich 28g und die durchschnittliche Länge war in beiden Gruppen 38cm.

Klinische Charakteristika der Studienpopulation			
	Gesamt	Gruppe 1	Gruppe 2
n	69	39	30
Weiblich	32	17	15
Männlich	37	22	15
Gestationsalter (SSW)	$29^4/7 \pm 17$ Tage	$29^2/7$	$29^5/7$
Gewicht (g)	1241 ± 421	1253 ± 454	1226 ± 382
Länge (cm)	38 ± 3.7	38 ± 3.8	38 ± 3.6
Tab.1. Mittelwerte und Standardabweichungen der Studienpopulation			

4.1.2 Hämatologische Parameter

Die gemessenen Blutwerte lagen jeweils in den in der Literatur angegebenen Referenzbereichen und zeigten vor dem Therapiebeginn keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

Der mittlere Hämatokrit am 1.Lt betrug in beiden Gruppen genau gleich viel, nämlich $50 \pm 6.5\%$ und war am 14.Lt erwartungsgemäss tiefer. Er unterschied sich dann um lediglich einen Prozentpunkt zwischen Gruppe 1 und Gruppe 2 (G1: $43 \pm 6.4\%$, G2: $42 \pm 7.7\%$). Das Hämoglobin war sowohl am 1.Lt als auch am 14.Lt in beiden Gruppen identisch mit $16 \pm 2\text{g/dl}$ bzw. $14 \pm 2\text{g/dl}$.

Der prozentuale Anteil an Retikulozyten betrug in unserer Studie am 14.Lt durchschnittlich $2.8 \pm 2.1\%$ (G1: $2.5 \pm 2.1\%$, G2: $3.2 \pm 2\%$) wobei zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied bestand (p-Wert 0.090).

Das durchschnittliche Serumferritin lag bei G1 bei $197 \pm 99\mu\text{g/L}$ und bei G2 bei $247 \pm 102\mu\text{g/L}$. Die Streuung war erwartungsgemäss sehr breit, wie auch in der Literatur angegeben, die Diskrepanz zwischen den Gruppen war jedoch nicht signifikant.^(12,13)

Wichtigste Zielgrösse unserer Studie war die Transferrinsättigung am 14.Lt und im Verlauf. Der Referenzbereich liegt für Frühgeborene bei $27.8 \pm 16.4\%$.⁽¹²⁾ In diesem Bereich lagen auch unsere erhobenen Transferrinsättigungen vom 14.Lt mit $35 \pm 1\%$ in G1 und $36 \pm 1\%$ in G2. Durch die randomisierte Verteilung hatten wir zwei Kollektive mit sehr ähnlichen Charakteristika und hämatologischen Ausgangswerten, sowohl kurz nach der

Geburt als auch am 14. Lt, das heisst vor Beginn der Eisensupplementation, erhalten (Tab.2).

Hämatologische Charakteristika der Studienpopulation vor Therapiebeginn					
	Gesamt	Gruppe 1	Gruppe 2	p-Wert	Referenzwerte
Hkt am 1-2.Lt (%)	50±6.4	50±6.5	50±6.5	0.582	44-58 ⁽¹³⁾
Hkt am 14.Lt (%)	43±6.9	43±6.4	42±7.7	0.680	
Hb am 1-2.Lt (g/dl)	16±2	16±2.1	16g±2	0.582	14-19 ⁽¹³⁾
Hb am 14.Lt (g/dl)	14±2.3	14±2.1	14g±2.5	0.658	
Ret am 14.Lt (%)	2.8±2.1	2.5±2.1	3.2±2.0	0.090	2.6-5.4 ⁽¹³⁾
sFer am 14.Lt (µg/L)	221±102	197±99	247±102	0.062	90-628 ⁽¹²⁾ , 45-636 ⁽¹³⁾
TfS am 14.Lt (%)	36±9	35±1	36±8	0.887	27.8±16.4 ⁽¹²⁾
Tab. 2. Mittelwerte, Standardabweichungen und p-Werte, sowie Referenzwerte in der Literatur					

4.1.3 Verteilung der Risikofaktoren und deren Auswirkungen

Die pränatalen Risikofaktoren für einen tiefen Eisenspeicher waren ebenfalls auf beide Gruppen gleichmässig verteilt. In G1 befanden sich etwas mehr Mehrlinge, nämlich elf, in G2 waren es nur acht. Davon waren drei Drillinge, diese waren alle drei in G1. Ein Drilling verstarb noch während der Studie.

In der Verteilung der mütterlichen Risikofaktoren, wie Blutungen in der Schwangerschaft, Diabetes Mellitus, Nikotinkonsum oder einer Anämie gab es ebenfalls keine grösseren Unterschiede zwischen den beiden Studiengruppen (Tab.3).

Verteilung der pränatalen Risikofaktoren in der Studienpopulation				
	Gesamt	Gruppe 1	Gruppe 2	Chi ² -Test
Zwillinge/Drillinge	18	11	7	Nicht signifikant (0.209)
FFTS	4	2	2	-
Plazentainsuffizienzhinweise	27	16	11	Nicht signifikant (0.135)
Mütterliche Blutungen in der SS	2	0	2	-
Mütterlicher DM	5	2	3	-
Mütterlicher Nikotinkonsum	5	3	2	-
Mütterliche Anämie	2	0	2	-
Tab.3 In Anzahl Kindern				

Dass diese Risikofaktoren in unserer Studie für den Eisenhaushalt und die Blutwerte nicht relevant sind und somit unsere Ergebnisse bezüglich der Eisentherapie nicht verfälschen sollten, zeigte sich auch anhand von folgenden Berechnungen: Wurden die Kinder in zwei Gruppen aufgeteilt, in welcher eine Gruppe keine Risikofaktoren besitzt und die andere mindestens zwei, fanden wir keine signifikanten Abweichungen in den Blutparametern (Tab.4).

Auswirkung der Risikofaktoren auf die Blutparameter										
	RF	n	Hkt 1.Lt	Hkt 14.Lt	Hb 1.Lt	Hb 14.Lt	sFer 14.Lt	Tfs 14.Lt	GS	GG
RF 0	0	19	50%	44%	16.2	14.5	196	0.37	30+0	1452g
RF≥2	2.2	26	50%	41%	16.2	13.4	251	0.36	29+5	1087g

Tab. 4 Mittelwerte. Als jeweils ein Risikofaktor (RF) galt: Mehrling, FFTS, Plazenta-insuffizienzhinweis, IUGR, mütterliche Blutungen während SS, mütterlicher Diabetes mellitus, mütterlicher Nikotinkonsum, mütterliche Anämie. GS= Gestationsalter, GG=Geburtsgewicht.

Die Auswirkungen der Risikofaktoren waren also selbst in Summation zu gering um sich auf den Hämatokrit/Hämoglobingehalt bei Geburt auszuwirken. Die Gruppe mit mehr als zwei Risikofaktoren hatte zwar ein deutlich niedrigeres Geburtsgewicht, dies ist jedoch nicht verwunderlich, da die intrauterine Wachstumsretardierung und der Mehrlingsstatus als Risikofaktoren galten und unweigerlich mit einem tieferen Geburtsgewicht einhergehen.

Den wichtigsten Risikofaktor für einen tiefen Eisenspeicher bei Geburt, das Gestationsalter, betrachteten wir getrennt. Tatsächlich hatten die Frühgeborenen mit einem Gestationsalter $\leq 29^6/7$ SSW, einen tieferen Hämatokrit (48% vs. 53%) und eine tiefere Transferrinsättigung (33% vs. 38%), aber den gleichen Hämoglobingehalt (beide 16g/dl) wie ältere Neugeborene. Der mögliche Grund dafür wird in der Studie von M.Ervasti et al. erläutert: Die Erythropoeserate wird gegen Termin beschleunigt und es kommt zu einer grossen Abgabe von Retikulozyten und jungen Erythrozyten in den Blutstrom, die weniger Hämoglobin enthalten.⁽¹³⁾ Somit steigt gegen Termin der Hämatokrit stärker an als der Hämoglobingehalt.

Sie hatten ebenfalls leicht höhere Retikulozytenzahlen (3.2% vs. 2.4%) und etwa gleiche hohe Serumferritinwerte (237µg/L vs. 205 µg/L) (Tab.5).

Blutwerte bei Geburt bei verschiedenem Gestationsalter										
	n	GS	Hkt 1.Lt	Hkt 14.Lt	Hkt 28.Lt	Hb 1.Lt	Reti 14.Lt	sFer 14. Lt	TfS 14.Lt	TfS 28.Lt
GS ≤ 29+6	37	193d	48%	40%	36%	16	3.2%	237	33%	30%
GS > 30	32	220d	53%	46%	38%	16	2.4%	205	38%	36%

Tab.5 Mittelwerte. Hb in g/dl, sFer in µg/L, d = Tage

Das Gestationsalter war in beiden Gruppen ähnlich verteilt. Die leicht unterschiedliche Anzahl Kinder in der Zuteilung war mit einem p-Wert von 0.657 (Chi²-Wert 0.198) nicht

signifikant. Somit konnten wir das Gestationsalter als Störfaktor weitgehend ausschliessen (Tab.6).

Vier-Felder-Tafel zur Darstellung der zufälligen Einteilung der Kinder nach Gestationsalter und Gruppe			
	Gruppe 1	Gruppe 2	Summe
$GS \leq 29^6/7$	20	27	47
$GS \geq 30^0/7$	19	13	32
Summe	39	30	69
Tab.6 Anzahl Kinder			

4.1.4 Verlauf

Bei sieben Frühgeborenen aus G1 und bei drei aus G2 war eine Steigerung der Eisensupplementation notwendig (Indikation war eine TfS <30% und ein zu tiefes Hämoglobin). Da einige Säuglinge aus Platzgründen in anderen Kliniken weiterbetreut wurden, war die Indikation zur Erhöhung der Dosis leider nicht immer ganz klar. Meistens lautete die Begründung eine "iatrogene" Anämie. Manchmal handelte es sich aber auch einfach um andere Richtlinien betreffend der Eisensupplementation.

G1 lässt sich nicht mit einer vermehrten Notwendigkeit einer Dosissteigerung in Verbindung bringen. Dies liegt wahrscheinlich vor allem an den zu kleinen Fallzahlen (p-Wert 0.352).

Eisen wird zusammen mit Muttermilch besser resorbiert als mit adaptierter Milch.⁽¹⁴⁾ Letzteres erhielten in G1 fünf Frühgeborene und in G2 vier. Diesen Unterschied hielten wir für vernachlässigbar.

Insgesamt zehn Kinder entwickelten im Verlauf eine Sepsis, davon waren sechs in G1 und vier in G2. Transferrin ist ein negatives Akute-Phase-Protein und dieses nimmt somit bei einer Entzündung ab, wodurch die Transferrinsättigung zu hoch berechnet wird.⁽⁸⁾ Ferritin hingegen ist ein Akute-Phase-Protein, steigt also bei entzündlichen Zuständen an und kann bis zu fünf Wochen erhöht bleiben. Bei einer Sepsis wären also TfS und sFer erhöht. Da mehr Kinder in G1 eine Sepsis hatten, sind in unserer Studie in dieser Gruppe vermutlich auch mehr Werte erhöht. Dies können wir so akzeptieren, da es unsere Ergebnisse im schlimmsten Fall weniger, aber nicht falsch signifikant machen könnte.

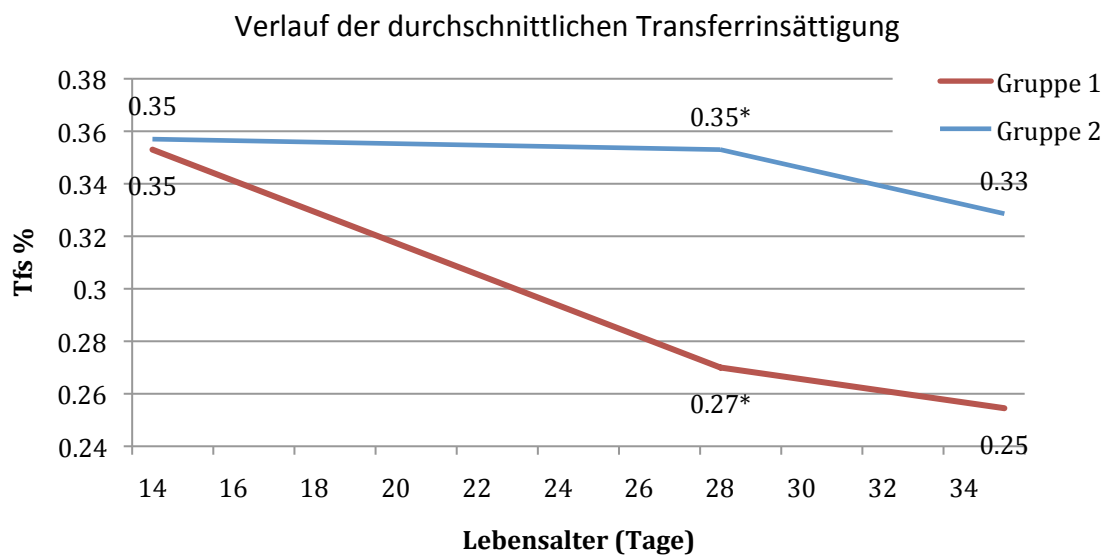
Es war wichtig die verabreichten Erythrozytenkonzentrate zu erfassen, da diese den Hb, Hkt und die Ferritinwerte noch bis zu zwei Wochen nach der Transfusion signifikant erhöhen.⁽¹⁵⁾ Für die Blutwerte aus der G1 mit mehr Transfusionen als in G2, könnte das bedeuten, dass wir erhöhte Hkt, Hb und Ferritinwerte erhalten haben könnten (Tab.7).

Den Eisenhaushalt beeinflussende Faktoren im Verlauf			
	Gesamt	Gruppe 1	Gruppe 2
Anzahl Eisentropfen absolut	1.86	1.36±0.5	2.50±0.9
Steigerung notwendig	10	7	3
Ernährung MM	60	34	26
Ernährung AM	61	34	27
Sepsis im Verlauf	10	6	4
Transfusion	15	9	6
Transfusion vor 14.LT	10	7	3
Tranfution nach 14.LT	5	2	3
Transfusion und Sepsis	7	6	1
Verstorben	1	1	0
Tab.7 Anzahl Kinder, MM= Muttermilch, AM= adaptierte Milch			

4.2 Unter Eisentherapie

4.2.1. Transferrinsättigung

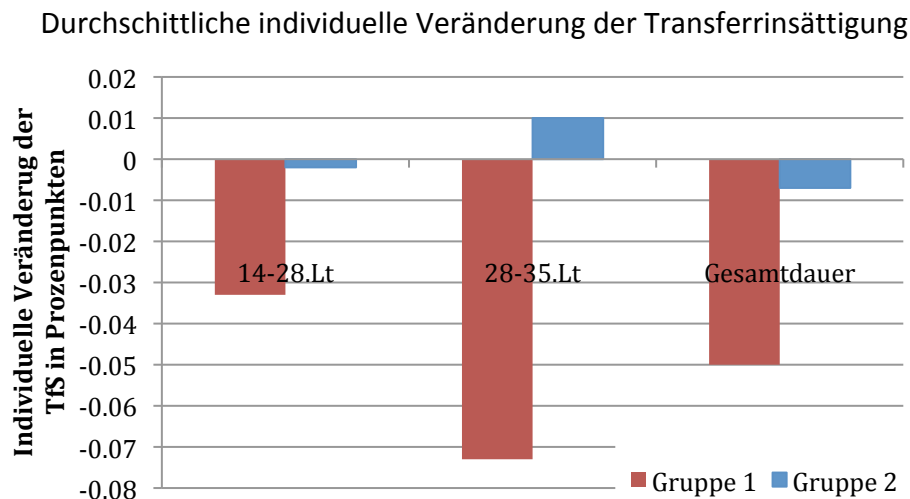
Die Transferrinsättigung war in der Gruppe 2 mit der höheren Dosierung am 28.Lt signifikant höher (35±13% zu 27±11%, p-Wert 0.029). Am 35.Lt war sie in G2 ebenfalls höher, jedoch – wahrscheinlich auf Grund der zu kleinen Stichprobe - nicht signifikant (33±13 zu 26±9%, p-Wert 0.20). Diese Unterschiede lassen auf einen höheren Plasmaeisenumsatz in G2 schliessen. Auch die Neugeborenen in G1 hatten mit mittleren 27% eine der Norm entsprechend hohe Transferrinsättigung (Grafik 2 und Tab.8). Insgesamt wiesen 6.7% der Messungen (7/105 Messungen) auf einen latenten Eisenmangel hin (TfS ≤17%).



Grafik 2. Die Transferrinsättigung sinkt 14 und 21 Tage nach Beginn der Eisensupplementation, in der tiefer supplementierten Gruppe 1 mehr ab (*=signifikante Werte).

Die Transferrinsättigung												
	n	Gesamt	min	max	G1	min	max	LE	G2	min	max	LE
TfS 14.Lt%	47	35±9	10	60	35±10	10	50	1	36±8	20	60	0
TfS 28.Lt%	40	31±12	5	63	27±11	5	54	1	35±13	10	63	2
TfS 35.Lt%	18	28±11	12	55	26±9	12	38	2	33±13	16	55	1
Tab.8 Mittelwerte und Standardabweichungen. LE= n mit latentem Eisenmangel (TfS≤17%)												

Uns interessierte ebenfalls der individuelle Verlauf der Transferrinsättigung. Das heisst die Veränderung bei nur einem Patienten über die Zeit. Wir konnten auch dort einen klaren Trend erkennen, nämlich dass die TfS in G1 stärker abnahmen als in G2. Durchschnittlich nahm die TfS in etwa 16 Tagen (zwischen Beginn der Therapie am 14.Lt und letzter Messung) in G1 um 0.050 ± 0.15 Prozentpunkte ab und in G2 sieben Mal weniger, nämlich um 0.007 ± 0.11 (Grafik 3). Allerdings waren keine der gemessenen Unterschiede signifikant. Dies möglicherweise aufgrund der grossen interindividuellen Unterschiede der TfS-Werte, den damit verbundenen grossen Standardabweichungen und weil die Stichproben (n) zu klein waren. Die erhöhte Abnahme der TfS in G1 gegenüber G2 wäre bei vierfacher Anzahl n, stark signifikant gewesen (G1 (n32) - 0.073 ± 0.16 vs. G2 (n24) $+0.010 \pm 0.19$, Chi²-Test 0.028).



Grafik 3. Die Transferrinsättigung nimmt in der höher supplementierten Gruppe 2 deutlich weniger ab. Die Unterschiede sind statistisch nicht signifikant.

4.2.2 Serumferritin

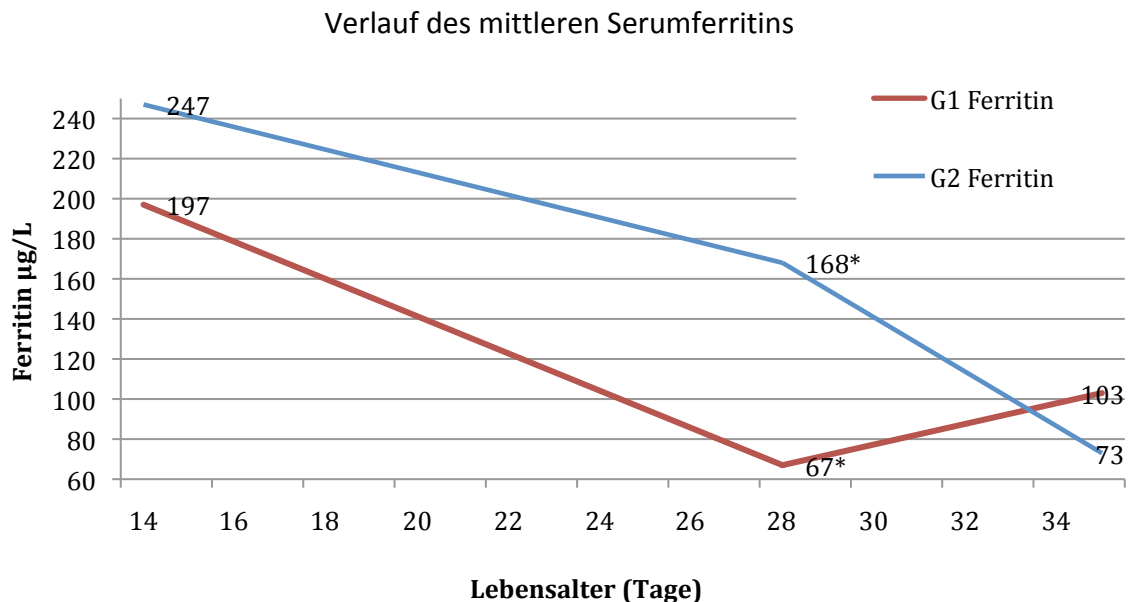
Erwartungsgemäss sanken die Speichereisenreserven nach der Geburt in beiden Gruppen. Am 28.Lt war das mittlere Serumferritin der G2 jedoch signifikant höher als in G1 ($169 \pm 81 \mu\text{g/L}$ zu $67 \pm 26 \mu\text{g/L}$, p-Wert 0.001). Gruppe 1 lag mit seinem Durchschnitt tief normal. Dies könnte darauf hinweisen, dass die mittleren Speichereisenreserven von G1

bereits im ersten Lebensmonat zu tief waren (Grafik 4 und Tab.9). Bei keinem Kind lag das Serumferritin unter 12µg/L, was hinweisend auf einen Speichereisenmangel gewesen wäre.

Am 35.Lt liegen nur Daten von insgesamt acht Kindern vor, was uns leider keine Aussagen erlaubt.

Die mittleren Serumferritinwerte										
	n	Gesamt	min	max	Gruppe 1	min	max	Gruppe 2	min	max
sFer 14.Lt	42	221±102	55	457	196±99	55	449	247±102	96	457
sFer 28.Lt	22	117±79	31	362	67±26	31	111	168±81	61	362
sFer >35.Lt	8	84±51	20	167	103±59	50	167	73±48	20	123

Tab.9 Mittelwerte und Standardabweichungen in µg/L



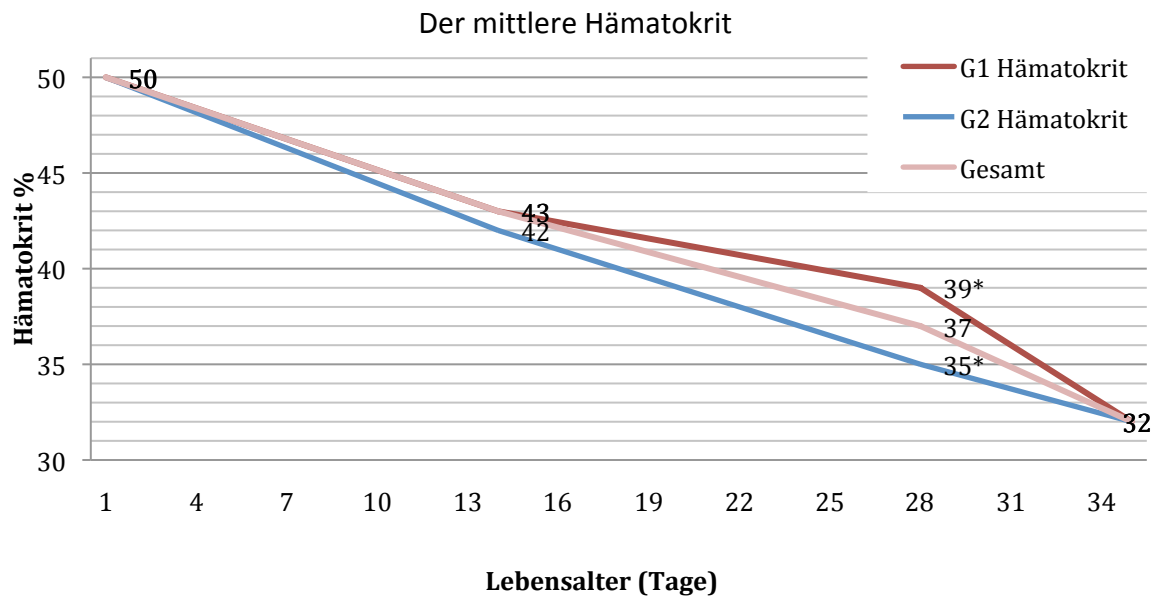
Grafik 4. Das Serumferritin ist am 28. Lebenstag in der höher supplementierten Gruppe statistisch signifikant höher (*=statistisch signifikante Werte).

4.2.3 Blutwerte

4.2.3.1 Hämatokrit und Hämoglobin

Unsere Studie betrachtete nur die ersten Lebenswochen, weshalb wir keine Unterschiede im Blutbild erwarteten. Am 28.Lt waren jedoch überraschenderweise das Hämoglobin und der Hämatokrit der tiefer supplementierten Gruppe 1 signifikant höher (Hämoglobin: G1 13.5±4.9g/dl, G2 11.4±1.5g/dl, p-Wert 0.023. Hämatokrit: G1 39±5.6%, G2 34.9±4.3%, p-Wert 0.005). Am 35.Lt glichen sich die Werte wieder an und das Hämoglobin und der Hämatokrit waren mit 10.7±1.9g/dl bzw. 32±4% in G1 und 10.4±1.2

bzw. $31.7 \pm 3.5\%$ wieder fast identisch (p-Wert 0.489 bzw. 0.508) (Grafik 5 und Tab.10).



Grafik 5. Der Hämatokrit liegt unerwarteterweise in der tiefer supplementierten Gruppe signifikant höher (*=statistisch signifikante Werte).

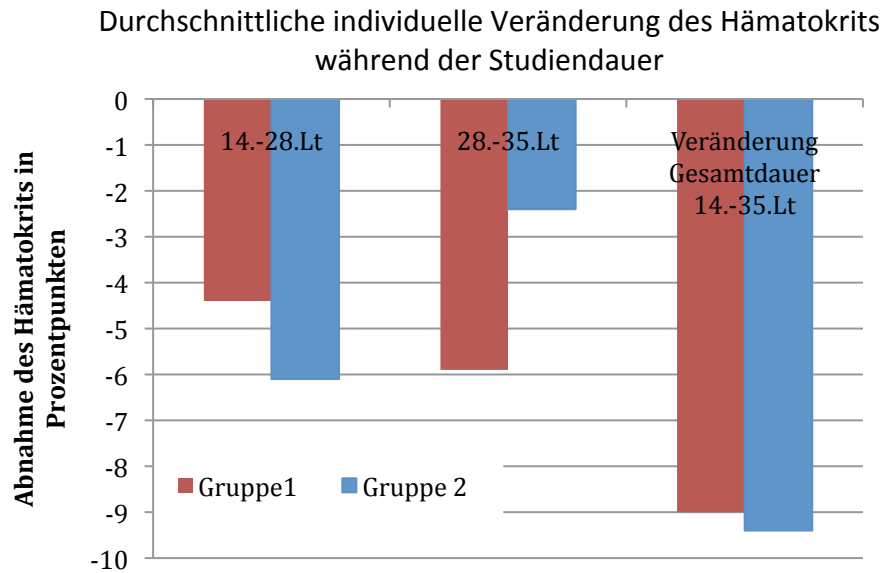
Insgesamt 6.9% (16 von 232) der Hämatokritmessungen lagen unter den jeweiligen dem Alter angepassten Transfusionsgrenzen nach Obladen (Hkt<35% bis 15.Lt, Hkt<30% zwischen 15-28Lt, Hkt<25% nach dem 28.Lt).⁽¹¹⁾ Die Studienpopulation war jedoch leider zu klein, um eine der beiden Gruppen mit einer höheren Transfusionsindikation in Zusammenhang zu bringen.

Hämatokrit und Hämoglobin												
	n	Gesamt	min	max	G1	min	max	Tf	G2	min	max	Tf
Hkt 1.Lt	69	50±6	37	65	50±7	37	62	0	50±7	38	65	0
Hkt 14.Lt	69	43±7	27	60	43±6	32	60	3	42±8	27	55	6
Hkt 28.Lt	59	37±6	27	52	39±6	28	52	1	35±4	27	44	3
Hkt >35.Lt	35	32±4	27	43	32±4	27	43	3	32±4	27	41	0
Hb 1.Lt	67	16±2	13	21	16±4	13	20		16±2	13	21	
Hb 14.Lt	69	14±3	9	20	14±4	10	20		14±3	9	18	
Hb 28.Lt	54	13±4	9	37	14±5	9	37		11±2	9	14	
Hb >35.Lt	30	11±1	9	13	11±1	9	12		10±1	9	13	

Tab.10 Mittelwerte und Standardabweichungen in Prozent. Tf=Anzahl Hämatokritwerte unter der Transfusionsgrenze nach Obladen.⁽¹¹⁾

Wir berechneten ebenfalls die durchschnittliche individuelle Veränderung des Hämatokrits der Gruppen. In beiden Gruppen sank der Hämatokrit zwischen dem 14.

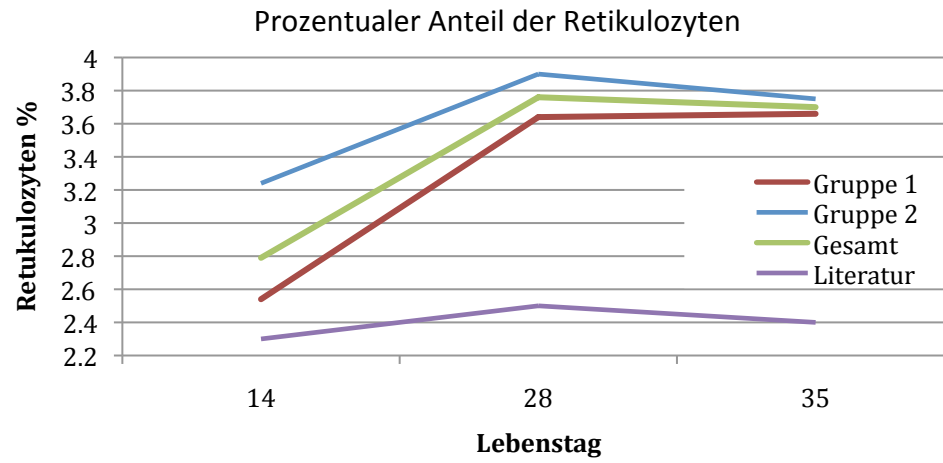
und 35.Lt um etwa neun Prozentpunkte. In G2 sank der Hämatokrit über die Gesamtdauer der Studie um 0.4 Prozentpunkte mehr, dieser Unterschied ist nicht signifikant (Veränderung um Prozentpunkte: G1: -9 ± 6 , G2: -9.4 ± 5 , p-Wert 0.84). Auch zeigte sich, dass in G2 der Hkt in den ersten zwei Wochen stärker sank (-6.1 ± 5 vs. -4.4 ± 8), die Tage darauf jedoch weniger als in G1 (-2.4 ± 4 vs. -5.9 ± 7).



Grafik 6. Die Unterschiede sind statistisch nicht signifikant.

4.2.3.2. Retikulozyten

Der prozentuale Anteil an Retikulozyten war in der gesamten Studienpopulation mit $2.8 \pm 2.1\%$ am 14.Lt, $3.8 \pm 2\%$ am 28.Lt, $3.7 \pm 0.9\%$ nach dem 35.Lt eher hoch. Die Referenzwerte von Frühgeborenen liegen eigentlich fast um einen Prozentpunkt tiefer, mit Werten von 2.3% am 14.Lt, 2.5% am 28.Lt und 2.4% am 35.Lt.⁽¹⁶⁾ Vergleicht man die beiden Gruppen, hat Gruppe 2 jeweils einen höheren Anteil an Retikulozyten im Blut, der Unterschied ist jedoch nie signifikant (p-Werte: 0.09 am 14.Lt, 0.191 am 28.Lt und 1.00 nach dem 35.Lt) und besteht schon vor Beginn der Eisensupplementation (Grafik 7).



Grafik 7. Im Vergleich zur Literatur waren die Retikulozytenwerte höher.⁽¹⁶⁾ Zwischen den beiden Gruppen bestanden keine signifikante Unterschiede.

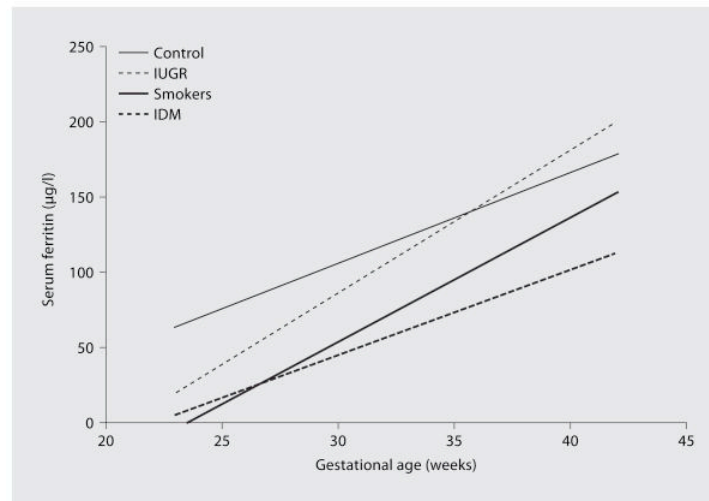
5. Diskussion

5.1 Einfluss der Risikofaktoren

In unserer Studie wirkte sich einzig das Gestationsalter auf den Hämatokritwert bei Geburt aus. In der zweiten Lebenswoche fanden sich Unterschiede abhängig vom Gestationsalter bei den Retikulozyten und der TfS. Je kleiner das Gestationsalter, desto tiefer der Hämatokrit und die Transferrinsättigung und desto höher die Retikulozytenzahl. Von Schize et al. fanden ähnliche Verhältnisse zwischen Gestationsalter und Blutwerten wie wir. Kinder mit einem Gestationsalter von 32-34⁰/₇ SSW hatten einen tieferen mittleren Hkt und Hämoglobingehalt und höheres Serumferritin als reifer geborener Kinder.⁽¹⁷⁾

Andere Risikofaktoren hatten in unserer Studie, selbst kombiniert, keinen Effekt auf die Laborwerte bei Geburt. Risikofaktoren, die den plazentaren Transport beeinträchtigen, haben normalerweise eine negative Auswirkung auf Hkt, Hb und den Eisenhaushalt von Neugeborenen, wie beispielsweise ein Gestations-Diabetes, Hypertension, starker Nikotinabusus der Mutter oder eine Plazentainsuffizienz. Der mütterliche Eisenstatus hingegen korreliert nur begrenzt mit dem kindlichen Eisenstatus.⁽²⁾ Eine mütterliche Anämie oder ein Blutverlust müssen markant sein, um das Kind zu beeinflussen. Dies weil der Fötus das Eisen gegen einen Konzentrationsgradienten anhäuft und die Aufnahme von Eisen nicht linear zu der Quantität des Serumeisens im mütterlichen Blut verläuft.⁽³⁾ In unserer Studie erfassten wir die Risikofaktoren, um Störfaktoren ausschliessen zu können. Sie war nicht darauf ausgerichtet das Ausmass von Risikofaktoren auf die Blutwerte zu detektieren, auch waren unsere Fallzahlen hierfür zu klein. Daher verwundert es uns nicht, dass wir keinen Zusammenhang zwischen diesen Risikofaktoren und Blutwerten der Kinder am ersten Lebenstag finden konnten.

Auswirkungen verschiedener Risikofaktoren auf das Serumferritin bei unterschiedlichem Gestationsalter



Grafik 8. Sidappa et al.: "The assessment of newborn iron stores at birth: A review of the literature and standards for ferritin concentrations." ⁽²⁾

5.2 Primärer Endpunkt

Unser wichtigster Endpunkt, die Transferrinsättigung, war nach zwei Wochen Therapie bei der höher dosierten Gruppe 2 signifikant höher. Der Trend hielt auch nach dem 35.Lt noch an, war jedoch, wahrscheinlich aufgrund der kleinen Fallzahl, nicht mehr signifikant. Auch sank die TfS in Gruppe 1 tendenziell stärker als in Gruppe 2. Die mittlere TfS war aber nach unseren Referenzwerten auch in Gruppe 1 stets genügend hoch. Ob es zu einem Unterschied für den Organismus kommt, wenn die TfS 27% anstatt 35% beträgt, ist unklar. Obwohl eine TfS von 27% in der Regel als genügend hoch gilt, gibt die Studie von Brugnara et al. Hinweise, dass es sich immer noch um einen eher kritischen Wert handeln könnte. Sie kommt nämlich zu dem Schluss, dass der Hämoglobingehalt von Retikulozyten (CHR= reticulocyte hemoglobin content) bei Kleinkindern der zuverlässigste Indikator für eine Eisenmangelanämie ist und definiert den optimalen Cut-Off bei $CHR < 26\text{pg}$. Betrachtet man nun die TfS und das sFer, wenn $CHR < 26\text{pg}$ ist, liegt der Cut-off für eine zu tiefe TfS bei 26.8% und für sFer bei $35.6\mu\text{g/L}$ (siehe auch Grafik 9.).⁽¹⁸⁾

Table 3. Comparison of Hematological and Biochemical Indices in the Diagnosis of Iron Deficiency^a

Index	CHr Value		P Value
	<26 pg (n = 67)	≥26 pg (n = 143)	
Hemoglobin, g/L	107.8 (10.7)	115.7 (6.9)	<.001
MCV, fL	73.6 (4.8)	78.5 (3.4)	<.001
MCH, pg	23.7 (2.3)	26.1 (1.5)	<.001
RDW, %	14.6 (1.4)	13.9 (0.8)	<.001
Transferrin saturation, %	26.8 (14.7)	35.7 (13.7)	<.001
ZPP, μmol/mol of heme†	47.0 (41.7)	32.8 (21.3)	<.05
Transferrin receptor, nmol/L	32.0 (6.6)	28.7 (6.0)	<.001
Ferritin, μg/L‡	35.6 (23.6)	34.0 (22.3)	.66

^aReticulocyte hemoglobin content (CHr) of less than 26 pg was used as the cutoff point. All data are presented as mean (SD). See the asterisk footnote to Table 1 for expansion of abbreviations.
[†]For ZPP, n = 27 for CHr less than 26 pg and n = 54 for CHr of 26 pg or higher.
[‡]For ferritin, n = 59 for CHr less than 26 pg and n = 124 for CHr of 26 pg or higher.

Grafik 9. Orientiert man sich für die Diagnostik eines Eisenmangels am Hämoglobingehalt der Retikulozyten (CHr), haben Kinder mit einem Eisenmangel einen durchschnittliche TfS von 26.8%. Ein Hinweis darauf, dass eine von TfS <27% bereits zu funktionellen Einschränkungen führen könnte.⁽¹⁸⁾

In der Literatur wird beschrieben, dass bei Kindern eine Transferrinsättigung von <7% die höchste diagnostische Aussagekraft bezüglich entleertem Eisenspeicher hat.⁽¹⁹⁾ Und ebenfalls, dass die TfS-Werte von nicht eisendefizienten Kindern zwischen 0.5 und 12 Jahren signifikant tiefer liegen als die von Erwachsenen.⁽²⁰⁾ Es wird in mehreren Studien auch eine TfS-Grenze von <10% als Cut-off für einen funktionellen Eisenmangel gewählt.^(1,21) Dies widerspricht wiederum Brugnara et al. (<26%) oder Herklotz und Huber (<20%).^(8,18) In unserer Studie wählten wir einen Mittelwert von <17% als Cut-off, gestützt auf Rao et al. ("Iron Therapy for the Preterm Infants").⁽⁴⁾

Nur 6.7% unserer TfS-Werte lagen unter 17%. Wir erkannten auch keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen, was wir nach so einer kurzen Therapiedauer jedoch auch nicht erwarteten.

Die TfS beleuchtet nur einen Teilaspekt des Eisenmangels. Eine tiefe TfS ist zwar nahezu beweisend für einen Mangel an funktionellem Eisen, ist aber bei Normalwerten kein sensitiver Parameter für den Ausschluss eines funktionellen Eisenmangels. Die TfS fällt erst unter 15%, wenn das Hämoglobin gegenüber dem Ausgangswert um 20g/L abgefallen ist. Darüber hinaus kann die TfS mit zunehmender Schwere des Eisenmangels nur unerheblich absinken, weswegen sie nicht für die Schätzung des Ausmasses eines funktionellen Eisenmangels herangezogen werden kann.⁽⁸⁾ In der Studie von Zhu und Haas zeigten sich keine signifikanten Veränderungen der TfS nach einer Eisensupplementation. Nach vier Wochen Therapie veränderte sich der lösliche Transferrinrezeptor am stärksten, gefolgt vom Hämoglobin, log Serumferritin und erst zum Schluss log TfS. Daraus schlossen sie, dass die TfS während einer Eisensupplementation nur wenig sensitiv reagiert.⁽²²⁾ Demnach wäre die Messung eines anderen Indikators wie beispielsweise des löslichen Transferrinrezeptors eventuell aussagekräftiger gewesen. Allerdings war es uns wichtig, etwas über einen funktionellen Eisenmangel aussagen zu können, wofür die TfS besonders geeignet ist und auch die

Praxistauglichkeit war wichtig. Die Messung der Tfs gehört zu den Routinemessungen, die des Transferrinrezeptors nicht.

5.3 Serumferritin

Bei Neugeborenen beträgt der Referenzwert für das Serumferritin 134µ/L (40-310) und sinkt dann über die ersten Lebensmonate kontinuierlich ab.^(16,23) In unserer Studie betrug der mittlere Ferritinwert 221µg/L und sank ebenfalls im Verlauf. In Gruppe 1 fiel er während zwei Wochen so drastisch, dass er am 28.Lt nur noch knapp innerhalb des Referenzbereichs lag und signifikant tiefer war als in Gruppe 2. In Gruppe 2 sank das Ferritin zwar ebenfalls, hielt sich jedoch auf einem guten Niveau. Dies lässt darauf schliessen, dass eine tägliche Supplementierung von 5mg/kg an Stelle von 2.5mg/kg dem Speichereisenabbau besser entgegenwirkt.

Kein Kind hatte ein Serumferritin <12µg/L, was einem Speichereisenmangel entsprochen hätte.⁽²¹⁾ Dieser tritt allerdings meistens auch erst nach dem sechsten Lebensmonat auf, einem Lebensalter, welches unsere Studie nicht mehr erfasst.⁽¹⁾

5.4 Retikulozyten

Der Anteil an Retikulozyten im Blutbild ist kurz nach der Geburt sehr hoch bei etwa 10%, nimmt aber bereits ab dem dritten Lebenstag rapide ab. Während der ersten zwei Monate (Frühgeborenenanämie) bleibt er dann etwa bei einem Prozentpunkt. Die Retikulozyten lagen über die gesamte Dauer der Studie leicht über den Referenzwerten der Literatur. Bezüglich der Dosierung der Eisensupplementation kam es zu keinen signifikanten Unterschieden.

5.5 Blutwerte

Zu einer Eisenmangelanämie kommt es erst bei ausgeprägtem Eisenmangel. Trotzdem interessierte es uns, ob die präventive Supplementation den Hkt und Hb heben würde. Bekannt ist, dass eine orale Eisenzufuhr zur Therapie einer Anämie die Hämoglobinkonzentration signifikant steigern kann. Erwartet werden wöchentliche Hämoglobinzunahmen zwischen 1-2g/dl (8mg/kg/Tag) und 0.8g/dl, je nach Literatur.^(10,24) Erste Unterschiede erwarteten wir frühestens am 28.Lt. Denn verabreicht man stabile Eisenisotope ⁵⁸Fe an Termingeborene, steigen die ⁵⁸Fe markierten Erythrozyten erst nach 14-28 Tagen an. Es braucht also mindestens 14 Tage, bis sich oral zugeführtes Eisen in den im Blutkreislauf zirkulierenden Erythrozyten befindet.⁽²⁵⁾

In der Metaanalyse von Mills und Davies wurden 26 Studien mit insgesamt 2'726 Kindern analysiert. Dabei kamen sie zu dem Schluss, dass es während den ersten 8.5 Wochen zwischen Eisensupplementierten und Placebo-Gruppen zu keinem Unterschied in den hämatologischen Werten kommt. Später liegen die mittleren Hämoglobinwerte in der supplementierten Gruppe meistens höher. Der mittlere Hämoglobingehalt war bei 6-9 monatigen supplementierten Säuglingen um 0.6g/dl höher, sie hatten besser gefüllte Eisenspeicher und ein vermindertes Risiko eine IDA (iron deficiency anemia) zu

entwickeln.⁽²⁶⁾

In unserer Studie hatte unerwarteterweise Gruppe 1 am 28.Lt signifikant höhere Hkt- und Hb-Werte als Gruppe 2. Am 35.Lt war dieser Unterschied wieder verschwunden. Betrachteten wir die individuelle Veränderung des Hämatokrits, sahen wir, dass der Hämatokrit über die Studiendauer in beiden Gruppen durchschnittlich 9 Prozentpunkte abnahm. Bei Frühgeborenen nimmt der Hämatokrit und das Hämoglobin bekannterweise stärker ab als bei Termingeborenen, in der Studie von Mäkelä et al. kam es zu einer Abnahme des Hämatokrits von 13 Prozentpunkten (3 – 40.Lt), in der Metanalyse von K.Diebold ebenfalls.^(15,16) Ob der geringere Abfall in unserer Studie mit der Eisensupplementation zu tun hat, lässt sich nicht sagen, dafür sind die Studien zu unterschiedlich. Hätte jedoch tatsächlich die tiefere Eisensupplementation zu einem höheren Hämatokrit geführt, hätte in G2 die Hämatokritabnahme über den gesamten Verlauf stärker sein müssen als in G1. Es handelt sich aber vor allem um den 28.Lt und die Blutwerte glichen sich am 35.Lt wieder an. Auch befindet sich oral zugeführtes Eisen frühestens nach 14 Tagen in den Erythrozyten, der Hämatokrit hätte also vor allem um den 35.Lt höher sein sollen und nicht umgekehrt. Wir sehen dies als einen Hinweis darauf, dass die Unterschiede des durchschnittlichen Hämatokrits am 28.Lt aus einem anderen Grund als der Eisensupplementation zustande kamen. Es ist beispielsweise möglich, dass G1 auf Grund der vermehrten Bluttransfusionen (7 vs. 3 in den ersten zwei Lebenswochen) einen höheren Hämatokrit hatte.

5.6 Schlussfolgerung

Verschiedene Studien kommen zu dem Ergebnis, dass eine Eisensupplementation den Hb-Level von Kindern signifikant, wenn auch nur bescheiden, erhöht (durchschnittlich 0.74g/dl).⁽²⁷⁾ Dies konnten wir in unserer Studie wie bereits erwähnt nicht reproduzieren. Eine höhere Eisensupplementation von 5mg/kg anstatt 2.5mg/kg in den ersten sechs Lebenswochen, hatte keinen vorteilhaften Effekt auf den Hämatokrit. Vielleicht ist dies so, weil wir einen Lebensabschnitt untersuchten, in dem es zu einem physiologischen Abfall des Hämatokrits kommt. Auch möchte man ja mit der präventiven Supplementation keinen Anstieg, sondern nur den Erhalt des Hämoglobins über der Anämiegrenze erreichen.

Studien zeigen, dass es einen linearen Zusammenhang zwischen funktionellem Eisenmangel und neurokognitiven, motorischen, sozial-emotionalen und sensorischen Fähigkeiten gibt.⁽²⁸⁾ Deshalb scheint es angebracht zu sein, gerade in den ersten zwei Lebensjahren, wenn das Hirn am vulnerabelsten ist, nicht nur eine Anämie sondern auch schon einen Eisenmangel möglichst zu vermeiden.⁽²⁹⁾ Betrachtet man nun unsere Resultate, können wir sagen, dass es bei einer täglichen Supplementation von 2.5mg/kg als auch 5mg/kg ab der zweiten Lebenswoche bei 10% zu einem funktionellen Eisenmangel kommt. Eine erhöhte Prävalenz in der tiefer supplementierten Gruppe konnten wir nicht aufzeigen. Allerdings war das im Plasma verfügbare Eisen in der höher supplementierten Gruppe signifikant höher und das Speichereisen sank weniger schnell ab. In der Literatur gibt es keine Hinweise auf toxische Auswirkungen einer

Eisensupplementation mit 5mg/kg. Wir erachten es deshalb für sinnvoll, Frühgeborene $\leq 34^{0/7}$ SSW ab der zweiten Lebenswoche täglich mit 5mg/kg zu supplementieren.

Das Bedürfnis nach weiteren Studien zur Eisentherapie bei Frühgeborenen besteht weiterhin. Vor allem über einen längerem Zeitraum von beispielsweise 6-12 Monaten und mit einer höheren Patientenzahl. Ein weiterer interessanter Gesichtspunkt wäre der Vergleich von 2- und 3-wertigen Eisenpräparaten bei gleicher Dosierung.

6. Abkürzungen

Bzw	= Beziehungsweise
Cm	= Centimeter
DI	= Deziliter
DM	= Diabetes Mellitus
FFTS	= Fötofetales Transfusionssyndrom
FG	= Frühgeborenes
g	= Gramm
G1	= Gruppe 1
G2	= Gruppe 2
GG	= Geburtsgewicht
GS	= Gestationsalter
Hb	= Hämoglobin
Hkt	= Hämatokrit
IUGR	= Intra uterine growth retardation (Intra uterine Wachstumsverzögerung)
Kg	= Kilogramm
L	= Liter
LE	= Latenter Eisenmangel
Lt	= Lebenstag
Max	= Maximum
Mg	= Milligramm
Min	= Minimum
Ret	= Retikulozyten
RF	= Risikofaktor
sFer	= Serumferritin
SS	= Schwangerschaft
SSW	= Schwangerschaftswochen
Tf	= Anzahl Hämatokritwerte unter der Transfusionsgrenze nach Obladen
TfS	= Transferrinsättigung
Trp	= Tropfen
µg	= Mikrogramm

7. Literaturverzeichnis

1. Kazal: Prevention of Iron Deficiency in Infants and Toddlers. American Family Physician, 2002; 66(7): 1217-1224
2. Siddappa et al.: The Assessment of Newborn Iron Stores at Birth: A Review of the Literature and Standards for Ferritin Concentrations. Neonatology, 2007;92(2): 73-82
3. Nathan/Orkin: Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood. 5. Auflage. W.B. Saunders Company, 1998.
4. Rao et al.: Iron Therapy for Preterm Infants. Clin Perinatol, 2009; 36: 27-42
5. Rao et al.: Iron in fetal and neonatal nutrition. Sem Fetal Neonat Med, 2007; 12: 54-63
6. Perewusnyk et al.: Review article. Parenteral iron therapy in obstetrics: 8 years experience with iron-sucrose complex. British Journal of Nutrition, 2002; 88: 3-10
7. Agostioni et al.: Enteral Nutrient Supply for Preterm Infants: Commentary From the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Committee on Nutrition. JPGN, 2009; 50: 85-91
8. Herklotz/Huber: Labordiagnose von Eisenstoffwechselstörungen. Schweiz Med Forum, 2010; 10(30-31): 500-507
9. Herold (Hg.): Innere Medizin. Köln, 2010
10. Lentze et al.: Pädiatrie. Grundlagen & Praxis. Springer Berlin, 2. Auflage, 2003
11. Obladen/Maier (Hg.): Neugeborenenintensivmedizin. 7.Auflage. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2006
12. Lothar (Hg.): Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik. 6. Auflage. Frankfurt: TH-Books, 2005
13. Ervasti et al.: Cell indices in newborns. Clin Chem Lab Med, 2007; 45(8): 1000-1003
14. Fomon S. et al.: Retention of Iron by Infants. Annu. Rev. Nutr, 2000; 1: 273-90
15. Mäkelä et al.: Hematological parameters in preterm infants. Berlin 2008. Clin Chem Lab Med, 2008; 46(4): 551-557
16. Diepold: Hämatologische Referenzwerte von Frühgeborenen unter 1500g Geburtsgewicht. Med. Dissertation, 1999
17. Schiza et al.: Iron status and hemopoiesis indices in infants. Journal compilation, 2007; 79: 439-446
18. Brugnara et al.: Reticulocyte Hemoglobin Content to Diagnose Iron Deficiency in Children. American Medical Association, 1999; 281: 2225-2230
19. Milman/Cohn: Serum iron, serum transferrin and transferrin saturation in healthy children without iron deficiency. Eur J Pediatr, 1984; 142(2): 96-98
20. Koerper/Dallman: Serum iron concentration and transferrin saturation in the diagnosis of iron deficiency in children: Normal developmental changes. J Pediatr, 1977; 91(6): 870-874
21. Berglund et al.: Iron Supplements Reduce the Risk of Iron Deficiency Anemia in Marginally Low Birth Weight Infants. Pediatrics, 2010; 126: e874-e883
22. Zhu/Haas: Response of serum transferrin receptor to iron supplementation in iron depleted, nonanemic women. Am J Clin Nutr, 1998; 67: 271-275
23. Beard et al.: Diagnosis of Iron Deficiency in Infants. Lab Med, 2007; 38: 103-108

24. Weidinger et al.: Vergleich von Hb-Anstieg und TEBK-Abfall bei 34 Frauen mit Eisenmangelanämie in der Gynäkologie und Geburtshilfe mit Quick-Release-Eisenpräparat. *Therapiewoche*, 1977; 27: 6327-6330
25. Fomon et al.: Time Course of and Effect of Dietary Iron Level on Iron Incorporation into Erythrocytes by Infants. *American Society for Nutritional Sciences*, 2000; 130: 541-545
26. Mills et al.: Enteral Iron supplementation in preterm and low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012; 14(3): CD005095
27. Gera et al.: Effect of iron supplementation on haemoglobin response in children: Systematic review of randomised controlled trials. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*, 2007; 44(4): 468-486
28. Lozoff: Iron deficiency and child development. *Food and Nutrition bulletin*, 2007; 28(4): 560-571
29. McCann/Ames: An overview of evidence for causal relation between iron deficiency during development and deficits in cognitive or behavioral function. *Am J Clin Nutr*, 2007; 85: 931-945

8. Verdankungen

Ich möchte denen die mir die Arbeit an meiner Dissertation ermöglichten und mich berieten, ganz herzlich danken: Herr Prof. Dr. H.U. Bucher, Dr. G. Konetzny und dem Institut für Biostatistik der Universität Zürich.